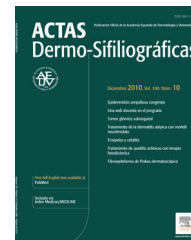


# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.elsevier.es/ad](http://www.elsevier.es/ad)



## ORIGINAL

# Disminución de los niveles plasmáticos de clusterina en pacientes con psoriasis<sup>☆</sup>

S. García-Rodríguez<sup>b,1</sup>, S. Arias-Santiago<sup>a,1</sup>, R. Perandrés-López<sup>b</sup>,  
J. Orgaz-Molina<sup>a</sup>, L. Castellote<sup>c</sup>, A. Buendía-Eisman<sup>a</sup>, J.C. Ruiz<sup>a</sup>, R. Naranjo<sup>a</sup>,  
P. Navarro<sup>b</sup>, J. Sancho<sup>b</sup> y M. Zubiaur<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitario San Cecilio (HCUSC), Granada, España

<sup>b</sup> Departamento de Biología Celular e Inmunología, Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, IPBLN-CSIC, Granada, España

<sup>c</sup> Departamento de Radiología, Hospital Universitario San Cecilio (HCUSC), Granada, España

Recibido el 26 de junio de 2012; aceptado el 27 de noviembre de 2012

Disponible en Internet el 21 de marzo de 2013

### PALABRAS CLAVE

Clusterina;  
Grosor íntima-media  
carotídeo;  
Factor inhibitorio de  
la migración del  
macrófago;  
Psoriasis

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que se ha asociado a un incremento del riesgo cardiovascular. La clusterina (apolipoproteína J) es un componente de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y tiene un papel protector de la aterosclerosis. El objetivo del estudio ha sido evaluar la clusterina y el factor inhibitorio de la migración del macrófago (MIF) plasmáticos en pacientes con psoriasis grave comparando grupos de pacientes con distintos riesgos cardiovasculares asociados.

**Material y métodos:** Se estudiaron 21 pacientes con psoriasis grave (*Psoriasis Area Severity Index* [PASI] y *Body Surface Area* [BSA] > 10) y 11 controles sin enfermedad dermatológica. Se evaluaron los factores de riesgo cardiovascular según criterios del síndrome metabólico del *Adult Treatment Panel III* (ATP-III) y la ateromatosis carotídea subclínica mediante ecografía doppler de carótidas. La clusterina y MIF plasmáticos se midieron mediante *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA).

**Resultados:** El 47% de los pacientes con psoriasis presentaba criterios de síndrome metabólico y el 33% presentó placa de ateroma carotídea. Se observó una disminución significativa de la clusterina plasmática ( $\mu\text{g/ml}$ ) en pacientes con psoriasis respecto a controles ( $81,39 \pm 27,30$ ;  $n=21$ , versus  $117 \pm 21,6$ ,  $n=11$ ;  $p=0,0017$ ). El MIF plasmático ( $\text{ng/ml}$ ) estaba aumentado significativamente en los pacientes con psoriasis y placa de ateroma carotídea respecto a los controles ( $53,22 \pm 29,02$ ;  $n=6$ , versus  $34,21 \pm 9,65$ ;  $n=11$ ;  $p=0,0394$ ).

<sup>☆</sup> II Premio Cátedra de Psoriasis Universidad Autónoma de Madrid-Pfizer-2012- Academia Española de Dermatología Venereología (AEDV).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mzubiaur@ipb.csic.es](mailto:mzubiaur@ipb.csic.es) (M. Zubiaur).

<sup>1</sup> Los dos autores contribuyeron igualmente.

**KEYWORDS**

Clusterin;  
Carotid intima-media  
thickness;  
Macrophage  
migration inhibitory  
factor;  
Psoriasis

**Conclusiones:** La disminución de clusterina en pacientes con psoriasis sugiere una relación con la enfermedad y con la situación inflamatoria sistémica. El aumento de MIF en pacientes parece relacionarse con la presencia de factores de riesgo cardiovascular asociados y placa de ateroma carotídea.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

**Decreased Plasma Levels of Clusterin in Patients With Psoriasis****Abstract**

**Introduction and objectives:** Psoriasis is a chronic inflammatory disease that has been linked to increased cardiovascular risk. The glycoprotein clusterin (apolipoprotein J) is a component of high-density lipoproteins and has a protective role in atherosclerosis. The aim of the present study was to evaluate the plasma levels of clusterin and the proinflammatory cytokine macrophage migration inhibitory factor (MIF) in patients with severe psoriasis, comparing groups of patients with different risks of cardiovascular disease.

**Material and methods:** Twenty-one patients with severe psoriasis (psoriasis area severity index and body surface area > 10) and 11 healthy controls with no dermatologic disease were studied. Cardiovascular risk factors were assessed according to the Adult Treatment Panel (ATP) III criteria. Subclinical carotid atheromatosis was assessed by Doppler ultrasonography of the carotid arteries. Plasma clusterin and MIF levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results:** ATP-III criteria for metabolic syndrome were met by 47% of the patients, and 33% had carotid atheromatous plaque. Mean (SD) clusterin plasma levels were significantly lower in patients with psoriasis compared with controls (81.39 [27.30]  $\mu\text{g}/\text{mL}$  for the 21 patients vs 117 [21.6]  $\mu\text{g}/\text{mL}$  for the 11 controls;  $P = .0017$ ). MIF plasma levels (ng/ml) were significantly higher in patients with atheromatous plaque compared with controls (53.22 [29.02] for the 6 patients with plaque vs 34.21 [9.65] for the 11 controls;  $P = .0394$ ).

**Conclusions:** The decreased plasma levels of clusterin in psoriatic patients suggested an association with the disease and might be an indicator of systemic inflammatory activity. Increased levels of MIF appear to be associated with cardiovascular risk factors and carotid atheromatous plaque.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

**Introducción**

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel, y que en determinados casos afecta también a las articulaciones. Actualmente hay evidencia científica que indica que los enfermos con psoriasis presentan un aumento en la incidencia de factores de riesgo cardiovascular, síndrome metabólico, obesidad, dislipidemia, diabetes e hipertensión<sup>1-4</sup>. El grosor íntima-media carotídeo (GIM) se considera un marcador útil y sensible para determinar aterosclerosis incluso en estados subclínicos<sup>5</sup>. Varios estudios documentan que pacientes con psoriasis presentan aumentados los valores de GIM con respecto a controles<sup>6,7</sup>.

La clusterina (o apolipoproteína J [ApoJ]) es una glicoproteína heterodimérica de aproximadamente 70-80 kDa codificada por un solo gen. Existen varias isoformas, y de acuerdo con su localización se denominan clusterina nuclear y clusterina secretada, siendo esta última la predominante. La clusterina se expresa constitutivamente en muchos tejidos de mamíferos<sup>8,9</sup>. Se ha descrito que la clusterina está implicada en una gran variedad de procesos biológicos (regulación de apoptosis, atenuación de la actividad del complemento, respuesta a daño y estrés, daño autoinmune, eliminación de sustratos tóxicos e interacción con lípidos)<sup>10</sup>. Recientemente la clusterina se ha propuesto como

biomarcador de senescencia y estrés oxidativo en eritrocitos<sup>11</sup>, y se ha descrito que está relacionada con la diabetes y el síndrome metabólico (SMT)<sup>12,13</sup>. Asimismo se ha descrito que clusterina-ApoJ puede unir lípidos, siendo un componente de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) junto con la Apo A-I, por lo que se ha propuesto que la clusterina tenga un papel protector frente a la aterosclerosis debido a su implicación en el transporte de colesterol al hígado. Así, los niveles bajos de ApoJ-HDL secretada circulante podrían relacionarse significativamente con el SMT. También se ha descrito recientemente por Yu et al. que en pacientes con la enfermedad de Kawasaki niveles plasmáticos bajos de clusterina parecen asociarse de forma significativa con la presencia de lesiones arteriales coronarias, y se ha sugerido el papel de clusterina como biomarcador en esta enfermedad<sup>14</sup>. Kujiraoka et al.<sup>15</sup> han descrito que personas sanas presentaban en suero niveles de clusterina aumentados significativamente con respecto a pacientes con diabetes, infarto de miocardio, enfermedad coronaria crónica y pacientes con enfermedad coronaria y diabetes<sup>15</sup>. Además, en la enfermedad autoinmune inflamatoria crónica artritis reumatoide (AR) se ha descrito una disminución de la expresión génica de clusterina en el tejido sinovial en pacientes con AR respecto a pacientes de osteoartritis y a individuos sanos<sup>16</sup>.

MIF es una citocina pro-inflamatoria identificada en linfocitos T activados que inhibe la migración de macrófagos *in vitro*. La forma monomérica de MIF tiene aproximadamente 12,5 kDa y la forma activa es homotrimérica. MIF es producido por una gran variedad de células, monocitos/macrófagos, células T y B y células endocrinas endoteliales y epiteliales<sup>17</sup>. Se ha descrito que MIF está implicado en la respuesta inmunitaria innata, en la adquirida, en inmunoregulación y en inflamación<sup>17-19</sup>. MIF regula la función de los macrófagos a través de la supresión de los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides<sup>18</sup>. Además se ha descrito que MIF favorece la progresión y desarrollo de enfermedades autoinmunes, como la AR<sup>18</sup>. También se ha descrito que MIF está implicado en la expansión clonal y en el aumento de la supervivencia de células inmunoinflamatorias, promoviendo la migración y estimulando la producción de mediadores de inflamación como IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17 y óxido nítrico<sup>18,19</sup>. Se han descrito niveles aumentados de MIF en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>20,21</sup>, esclerosis sistémica, granulomatosis de Wegener, dermatitis atópica y psoriasis<sup>22,23</sup>, y en general en enfermedades inflamatorias<sup>24</sup>. Se ha descrito también el papel de MIF en la enfermedad cardiovascular, en la diabetes tipo 2, en el SMT y en la aterosclerosis<sup>24</sup>. Así mismo se ha postulado su papel en diversas enfermedades cutáneas y en relación con el tiempo de curación de heridas<sup>25</sup>.

Sin embargo, no se dispone de información acerca de los niveles de clusterina en pacientes con psoriasis. El objetivo de este estudio ha sido evaluar los niveles plasmáticos de clusterina y de MIF en pacientes con psoriasis grave comparando grupos de pacientes con distinto riesgo cardiovascular asociado.

## Material y métodos

### Pacientes

Se han estudiado 21 pacientes con psoriasis grave. El diagnóstico de la psoriasis se basó en hallazgos clínicos<sup>26</sup>. Los criterios de inclusión fueron: paciente con edad superior a 18 años y psoriasis en placas grave (*Psoriasis Area Severity Index* [PASI] y *Body Surface Area* [BSA] > 10). Los pacientes con psoriasis fueron incluidos en el estudio de forma consecutiva procedentes de la consulta de Dermatología del Hospital Clínico Universitario San Cecilio (Granada)<sup>26</sup>. Al mismo tiempo que los pacientes se incluyó en el estudio un grupo no pareado de 11 voluntarios sanos, sin enfermedad dermatológica, como control. Los criterios de exclusión para pacientes y controles fueron la presencia de linfomas cutáneos u otros cánceres y la presencia de una enfermedad cardiovascular establecida (infarto o ictus cerebral). El protocolo del estudio fue aprobado por las Comisiones de Investigación y los Comités de Ética del Hospital y del Instituto de Investigación IPBLN-CSIC. Todos los pacientes y controles firmaron un consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki<sup>26</sup>.

### Parámetros clínicos y de laboratorio

La gravedad de la psoriasis se determinó mediante los índices PASI y BSA. En los pacientes se midió el peso,

la talla y el perímetro abdominal, y se calculó el índice de masa corporal a partir de estos datos (IMC, kg/m<sup>2</sup>), además se tomó la tensión arterial sistólica y diastólica tras 10 minutos de descanso y en 2 ocasiones más, obteniéndose los valores medios. En pacientes y controles se midieron los niveles séricos de colesterol-HDL (C-HDL) y triglicéridos (TG). La prevalencia de SMT fue calculada en pacientes siguiendo los criterios del *Adult Treatment Panel III* (ATP-III). Se consideró que los pacientes tenían SMT si presentaban 3 o más de los siguientes criterios: circunferencia abdominal > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres, hipertrigliceridemia > 150 mg/dl, C-HDL < 40 mg/dl en los varones y < 50 mg/dl en las mujeres, presión arterial > 130/85 mm Hg; glucosa en ayunas > 110 mg/dl<sup>27</sup>.

### Muestras de sangre y plasma

La recogida de muestras de sangre se llevó a cabo siguiendo los procedimientos estándar (tubos K<sub>2</sub>-EDTA, sistema Vacutainer BD; BD Diagnostics, Franklin Lakes, NJ, USA) en el laboratorio de análisis del hospital. El plasma se aisló mediante centrifugación en gradiente de Ficoll<sup>26</sup>. Las alícuotas del plasma se guardaron a -80 °C hasta la realización de los análisis.

### Niveles plasmáticos de clusterina y factor inhibitorio de la migración del macrófago

La concentración plasmática de clusterina y MIF en pacientes y controles se midió por ELISA. El procedimiento analítico se realizó por duplicado y para ello se utilizaron los ensayos de ELISA correspondientes (N.º RD194034200R; BioVendor, Brno, República Checa y N.º DMF00B; R&D System, Abingdon, Reino Unido, para clusterina y para MIF, respectivamente) siguiendo las instrucciones de los fabricantes.

### Ultrasonografía

En los pacientes se llevó a cabo una ecografía doppler-color de la arteria carótida con valoración de flujos (ml/s) y de GIM (mm). Para ello se utilizó un transductor de 10-5 MHz con programa de troncos supra aórticos (TSA). El GIM se midió desde la parte más interna de la línea hiperecogénica interna en el vaso que representa la íntima hasta la parte más externa de la segunda línea hipoecogénica que representa la media. Se consideró la presencia de placa de ateroma cuando GIM > 1,5 cm. Las medidas de GIM se llevaron a cabo en la arteria carótida común a 1 cm de distancia de la bifurcación de la carótida en la pared posterior<sup>5</sup>.

### Estadística

Los datos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE). Para analizar las diferencias entre grupos se utilizó el test no paramétrico Mann-Whitney U-test. Para el análisis de variables cualitativas se utilizó el test de Fischer. Para calcular las correlaciones se utilizó el test no paramétrico de correlación de Spearman. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas los valores de  $p < 0,05$  y muy

**Tabla 1** Análisis de los valores de triglicéridos séricos y colesterol-HDL

	P		P		C (n=7) <sup>d</sup>
	Smt (n=10)	no-Smt (n=11)	AtP(+) (n=7)	AtP(-) (n=14)	
Triglicéridos plasmáticos <sup>a,b</sup> (mg/dl)	182,9 ± 13,02	109,5 ± 37,51	197,7 ± 152,6	117,8 ± 44,23	123,7 ± 7,04
p <sup>c</sup>	0,1874	0,4685	0,2008	0,7373	
Colesterol HDL <sup>a,b</sup> (mg/dl)	37,5 ± 10,88	53,27 ± 11,23	39,14 ± 10,88	49,07 ± 13,75	53,86 ± 4,26
p <sup>c</sup>	0,0013	0,7511	0,0040	0,6543	

AtP (+): placa de ateroma carotídea; Smt: síndrome metabólico.

<sup>a</sup> Media más desviación estándar (DE).

<sup>b</sup> Los triglicéridos séricos y el colesterol-HDL se midieron según metodología estándar del Servicio de Análisis Clínicos del hospital.

<sup>c</sup> Test Mann-Whitney para comparar entre pacientes con psoriasis (P) y controles (C).

<sup>d</sup> Datos disponibles de 7 de los 11 controles del estudio.

próximas a significación  $p \leq 0,1$  (GraphPad Prism v.5.01; GraphPad Software, Inc., CA, EE. UU).

## Resultados

### Datos clínicos y perfil lipídico

De los 21 pacientes con psoriasis estudiados 9 eran hombres (43%) y 12 mujeres (57%); (edad  $44,2 \pm 7,4$  y  $43,3 \pm 19,1$  años, respectivamente)<sup>26</sup>. De los 11 controles 5 eran hombres (45%) y 6 mujeres (55%) (edad  $56,2 \pm 15,5$  y  $52,0 \pm 13,9$  años, respectivamente). No se observaron diferencias significativas por sexo (test de Fisher,  $p=1,0$ ) ni por edad (Mann-Whitney U-test,  $p=0,059$  y  $p=0,303$ , para hombres y mujeres, respectivamente) entre pacientes y controles<sup>26</sup>. Pacientes y controles eran caucásicos. En los pacientes ( $n=21$ ) los índices de actividad de la enfermedad PASI y BSA eran  $17,24 \pm 10,42$  y  $14,33 \pm 6,06$ , respectivamente, y  $0,743 \pm 0,21$  mm para GMI<sup>26</sup>. Diez pacientes (47,62%) reunían los criterios de Smt del ATP-III y 7 (33,33%) presentaban placas de ateroma carotídeas (AtP [+]). Los valores de GIM en los pacientes con placas de ateroma ( $0,97 \pm 0,17$  mm) estaban aumentados respecto a los pacientes sin placa ( $0,63 \pm 0,11$  mm,  $n=14$ ;  $p=0,0008$ )<sup>26</sup>. En el momento de la extracción de sangre 9 pacientes no recibían tratamiento (NT) y 12 estaban tratados (T), 10 pacientes con metotrexato y 2 con acitretina. Ningún paciente estaba recibiendo tratamiento con ciclosporina, glucocorticoides o terapia biológica<sup>26</sup>.

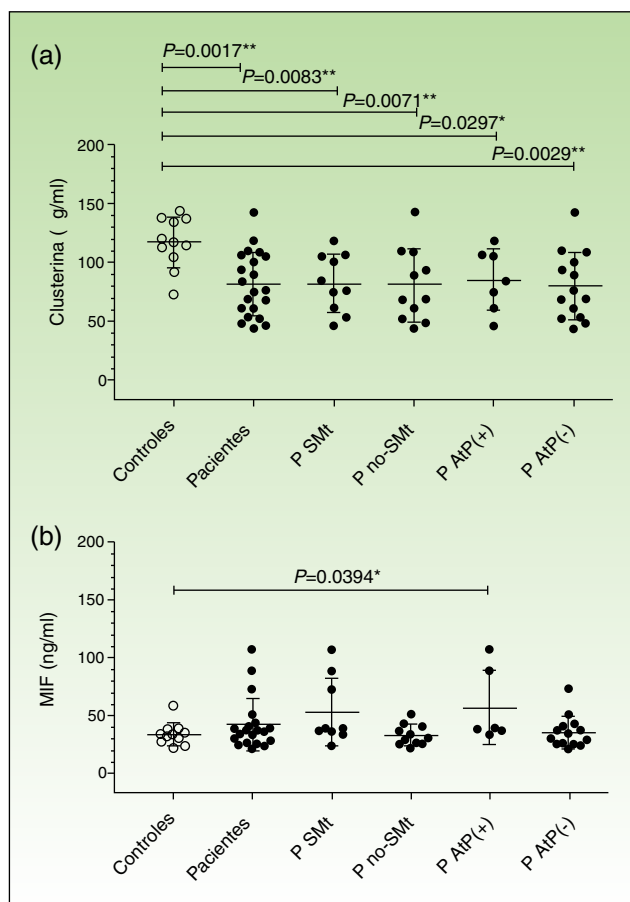
El análisis del perfil lipídico indicaba una disminución significativa en los niveles de C-HDL en los pacientes con Smt o con AtP (+), respectivamente, respecto a controles (tabla 1). No había diferencias significativas en la concentración de TG ni de C-HDL entre controles y pacientes ( $144,4 \pm 98,7$ ;  $n=21$ , versus  $123,7 \pm 7,04$ ;  $n=7$ ;  $p=0,7908$ ; y  $45,8 \pm 13,5$ ;  $n=21$ , versus  $54 \pm 4,3$ ;  $n=7$ ;  $p=0,1235$ ; para TG y C-HDL, respectivamente)<sup>26</sup>. No se puede excluir la influencia de la dispersión de los datos y/o del tamaño de la muestra en estos resultados.

### Disminución de los niveles plasmáticos de clusterina

Se observó una disminución significativa de la concentración plasmática ( $\mu\text{g/ml}$ ) de clusterina en pacientes con psoriasis con respecto a los controles ( $81,39 \pm 27,30$ ;  $n=21$ ; versus  $117 \pm 21,6$ ,  $n=11$ ;  $p=0,0017$ ) (fig. 1A). La disminución significativa de la concentración plasmática de clusterina en los pacientes con psoriasis respecto a los controles también se observaba cuando se analizó considerando la presencia de Smt y/o de AtP (fig. 1A). No obstante, no se observaron diferencias significativas en los niveles de clusterina entre pacientes con Smt ( $n=10$ ) versus sin Smt (no-Smt) ( $n=11$ ) ( $85,45 \pm 24,39$  versus  $80,43 \pm 30,88$ ;  $p=0,7513$ , pacientes con Smt y no-Smt, respectivamente). Resultados similares se observaron entre pacientes con AtP (+) ( $n=7$ ) respecto a pacientes sin AtP (AtP [-]) ( $n=14$ ) ( $85,03 \pm 26,1$  versus  $79,58 \pm 28,66$ ;  $p=0,6277$ , para AtP [+] y AtP [-], respectivamente). Cuando se analizaron los pacientes con tratamiento (T) ( $n=12$ ) versus pacientes NT ( $n=9$ ), tampoco se observaron diferencias significativas ( $85,84 \pm 28,48$  versus  $75,47 \pm 26,05$ ;  $p=0,4138$ , para T y NT, respectivamente). No se observaron correlaciones significativas entre los niveles plasmáticos de clusterina y diversos parámetros clínicos analizados (edad, glucemia, PASI, BSA, C-HDL o TG).

### Aumento de los niveles plasmáticos del factor inhibitorio de la migración del macrófago

La concentración plasmática ( $\text{ng/ml}$ ) de MIF estaba aumentada en los pacientes con psoriasis ( $n=20$ ; por exclusión del resultado fuera de rango correspondiente a un paciente) respecto a los controles ( $n=11$ ); sin embargo no se observaban diferencias significativas ( $42,19 \pm 22,39$  versus  $34,21 \pm 9,654$ ;  $p=0,1710$ ) (fig. 1B). No obstante, se observó un aumento significativo de la concentración plasmática de MIF respecto a los controles en los pacientes que presentaban AtP (+) ( $57,30 \pm 32,11$ ;  $p=0,0394$ ) y casi significativo ( $p \leq 0,1$ ) en los pacientes que presentaban Smt ( $53,22 \pm 29,02$ ;  $p=0,0575$ ) (fig. 1B). No se constataron



**Figura 1** Niveles plasmáticos de clusterina y MIF. Los resultados se presentan como media  $\pm$  DE. La determinación de la concentración plasmática se realizó mediante ELISA, según se describe en el apartado *Material y métodos*. a). Concentración plasmática de clusterina. b). Concentración plasmática de MIF. Para el análisis de los resultados de los niveles plasmáticos de clusterina y de MIF entre los grupos se utilizó el test no paramétrico Mann-Whitney. Para el análisis de los resultados se utilizó el software Graph-Pad Prism versión 5.01.

AtP: placa de ateroma carotídea; MIF: factor inhibitorio de la migración del macrófago; P: pacientes; SMT: síndrome metabólico.

correlaciones significativas entre los niveles plasmáticos de MIF y diversos parámetros clínicos (edad, glucemia, PASI, BSA, C-HDL o TG).

## Discusión

El resultado principal de este estudio es la observación de que los niveles plasmáticos de clusterina estaban disminuidos en pacientes con psoriasis respecto a los controles. De forma similar a otros componentes del HDL, se ha postulado que clusterina puede tener un papel protector frente a la aterosclerosis humana debido a su participación en el transporte del colesterol circulante al hígado. Recientemente se ha descrito por Yuet *et al.*<sup>14</sup>, en pacientes con la enfermedad de Kawasaki, que niveles plasmáticos bajos de clusterina se

asocian de forma significativa con la presencia de lesiones arteriales coronarias en estos pacientes. La clusterina es una glicoproteína heterodimérica y uno de los componentes de HDL, y puede ser secuestrada por HDL. En nuestro estudio los pacientes con psoriasis que presentaban asociado SMT o AtP tenían niveles de C-HDL significativamente disminuidos en comparación con los controles (tabla 1). Niveles disminuidos de C-HDL, criterio diagnóstico del SMT, también se han descrito en pacientes con aneurismas coronarios<sup>29,30</sup>. Además, no hemos observado diferencias en los niveles de clusterina entre pacientes con SMT en comparación con pacientes con placas de ateroma. Igualmente no hemos observado una correlación entre los niveles de clusterina y de C-HDL en los pacientes con psoriasis.

MIF desempeña un papel central en distintas enfermedades graves inflamatorias crónicas, entre ellas enfermedades autoinmunes y metabólicas y en otros estados patológicos<sup>17,19,24</sup>. Se ha descrito en pacientes con psoriasis que los niveles séricos de MIF estaban significativamente aumentados respecto a los controles<sup>23</sup>. En nuestro estudio encontrábamos que los niveles plasmáticos de MIF estaban aumentados significativamente en pacientes con psoriasis que presentan placas de ateroma (fig. 1B). Resultados recientes de un estudio llevado a cabo por nuestro grupo de investigación indican evidencias de la asociación entre psoriasis, placa de ateroma y SMT<sup>28</sup>.

Nuestro grupo también ha descrito en pacientes con psoriasis grave un aumento significativo de la expresión génica de los receptores Toll 4 y 2 (TLR4 y TLR2) en células mononucleares de sangre periférica, y su correlación con citocinas reguladoras y/o proinflamatorias y/o proteínas de fase aguda como S100A9, resaltando así el papel de la respuesta inmunitaria innata en la psoriasis<sup>26</sup>. Asimismo hemos descrito en pacientes con psoriasis la existencia de un incremento significativo en las ratios de expresión génica de factores de transcripción tipo Th1/Th2 y Th17/Th2, que era indicativo de la activación de las células Th1 y Th17<sup>26</sup>. Además la inflamación sistémica en pacientes con psoriasis puede dar lugar o favorecer el agravamiento de otras enfermedades inflamatorias asociadas como la aterosclerosis<sup>1-3,28</sup>.

En el presente estudio se han obtenido resultados significativos, que sugieren funciones biológicas y asociaciones de interés biomédico, a pesar de las limitaciones del mismo, número pequeño de pacientes y controles, y no contar con un análisis previo del tamaño de la muestra, ya que se trataba de un estudio piloto y no existían en la literatura referencias previas sobre estos valores en población psoriásica. Los resultados aquí presentados necesitarán ser validados mediante otros estudios con mayor número de pacientes.

En conclusión, la disminución de los niveles plasmáticos de clusterina en los pacientes con psoriasis grave estudiados sugiere una relación de la clusterina con la enfermedad, y posiblemente con una situación inflamatoria sistémica. Por otro lado, el aumento de los niveles plasmáticos de MIF en pacientes con psoriasis parece relacionarse con la presencia de factores de riesgo cardiovascular asociados (AtP). Valoraciones plasmáticas de ambas proteínas podrían contribuir a un mejor conocimiento de la situación inflamatoria sistémica de los pacientes con psoriasis.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

Fondo Social Europeo (*European Commission-European Regional Development Fund* [ERDF/FEDER]), ISCIII-FIS06/1502 (MZ), CSIC-PI 200820I216 (MZ), Junta de Andalucía (JA), Consejerías Innovación-Ciencia-Empresa y Educación-Ciencia (CVI 226, CVI 908/2006 y PC08-CTS-04046) (JS y MZ), ME-MICINN (SAF-2008-03685) (JS y MZ) y SAF-2011- 27261 (JS) y JAE-Doc-CSIC-FEDER (Contrato SGR).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

## Bibliografía

- Federman DG, Shelling M, Prodanovich S, Gunderson CG, Kirsner RS. Psoriasis: an opportunity to identify cardiovascular risk. *Br J Dermatol*. 2009;160:1–7.
- Alsufyani MA, Golant AK, Lebowitz M. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol Ther*. 2010;23:137–43.
- Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, Rogers S, Collins P, O’Shea D, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriasis arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:1386–94.
- Choi WJ, Park EJ, Kwon IH, Kim KH, Kim KJ. Association between psoriasis and cardiovascular risk factors in Korean patients. *Ann Dermatol*. 2010;22:300–6.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodríguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Filloo JA, Paz-Carreira J, et al. Asymptomatic hyperuricemia and serum uric acid concentrates correlate with subclinical atherosclerosis in psoriasis arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39:157–62.
- Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F, et al. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1–6.
- El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, Omran E, George S, Neseem N, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:661–6.
- French LE, Chonn A, Ducrest D, Baumann B, Belin D, Wohlwend A, et al. Murine clusterin: molecular cloning and mRNA localization of a gene associated with epithelial differentiation processes during embryogenesis. *J Cell Biol*. 1993;122:1119–30.
- Aronow BJ, Lund SD, Brown TL, Harmony JA, Witte DP. Apolipoprotein J expression at fluid-tissue interfaces: potential role in barrier cytoprotection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:725–9.
- Jones SE, Jomary C. Clusterin. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002;34:427–31.
- Marianna HA, Anastasios GK, Konstantinos ES, Ioannis PT, Issidora SP. Apolipoprotein J/clusterin is a novel structural component of human erythrocytes and biomarker of cellular stress and senescence. *Plos One*. 2011;6:e26032, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0026032>.
- Pettersson C, Karlsson H, Stahlman M, Larsson T, Fagerberg B, Lindahl M, et al. LDL-associated apolipoprotein J and lysozyme are associated with atherogenic properties of LDL found in the type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2011;269:306–21.
- Aronis KN, Kim YB, Mantzoros CS. Clusterin (apolipoprotein J): wither link with diabetes and cardiometabolic risk? *Metabolism*. 2011;60:747–8.
- Yu HR, Kuo HC, Huang EY, Liang CD, Hwang KP, Lin IC, et al. Plasma clusterin levels in predicting the occurrence of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:1151–6.
- Kujiraoka T, Hattori H, Miwa Y, Ishihara M, Ueno T, Ishii J, et al. Serum apolipoprotein J in health, coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2006;13:314–22.
- Devauchelle V, Essabani A, de Pinieux G, Germain S, Tourneur L, Mistou S, et al. Characterization and functional consequences of underexpression of clusterin in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 2006;177:6471–9.
- Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:791–800.
- Leech M, Metz C, Hall P, Hutchinson P, Gianis K, Smith M, et al. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis: evidence of proinflammatory function and regulation by glucocorticoids. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1601–8.
- Stosic-Grujicic S, Stojanovic I, Nicoletti F. MIF in autoimmunity and novel therapeutic approaches. *Autoimmun Rev*. 2009;8:244–9.
- Foote A, Briganti EM, Kipen Y, Santos L, Leech M, Morand EF. Macrophage migration inhibitory factor in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004;31:268–73.
- Sánchez E, Gómez LM, Lopez-Nevot MA, González-Gay MA, Sabio JM, Ortego-Centeno N, et al. Evidence of association of macrophage migration inhibitory factor gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2006;7:433–6.
- Grieb G, Merk M, Bernhagen J, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a promising biomarker. *Drug News Perspect*. 2010;23:257–64.
- Shimizu T, Nishihira J, Mizue Y, Nakamura H, Abe R, Watanabe H, et al. High macrophage migration inhibitory factor (MIF) serum levels associated with extended psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2001;116:989–90.
- Kim H, Lee S, Kim HJ, Kong MH, Kim YR, Kang SH, et al. Elevated levels of macrophage migration inhibitory factor in women with metabolic syndrome. *Horm Metab Res*. 2011;43:642–5.
- Gillever SC, Emmerson E, Bernhagen J, Hardman MJ. MIF: a key player in cutaneous biology and wound healing. *Exp Dermatol*. 2011;20:1–6.
- García-Rodríguez S, Arias-Santiago S, Perandrés-López R, Castellote L, Zumaquero E, Navarro P, et al. Increased gene expression of Toll-like receptor 4 on peripheral blood mono-

- nuclear cells in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;27:242–50.
27. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486–97.
28. Arias-Santiago S, Orgaz-Molina J, Castellote-Caballero L, Arrabal-Polo MA, Garcia-Rodriguez S, Perandrés-López R, et al. Atheroma plaque, metabolic syndrome and inflammation in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2012;22:337–44.
29. Cheung YF, Yung TC, Tam SC, Ho MH, Chau AK. Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease: implications for premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:120–4.
30. Ishikawa Y, Akasaka Y, Ishii T, Komiyama K, Masuda S, Asuwa N, et al. Distribution and synthesis of apolipoprotein J in the atherosclerotic aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:665–72.